



10/580604

PCT/CH 02 / 00725 #2

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
SWISS CONFEDERATION

REC'D 14 JAN 2003	
WIPO	PCT

Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen überein mit den ursprünglichen Unterlagen der auf den nächsten Seiten bezeichneten, beim unterzeichneten Amt, als Anmeldeamt im Sinne von Art. 10 des Vertrages über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens (PCT), eingegangenen Patentanmeldung.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces originales relative à la demande de brevet spécifiée aux pages suivantes, déposées auprès de l'Office soussigné, en tant qu'Office récepteur au sens de l'article 10 du Traité de coopération en matière de brevets (PCT).

Confirmation

It is hereby confirmed that the attached documents are corresponding with the original pages of the international application, as identified on the following pages, filed under Article 10 of the Patent Cooperation Treaty (PCT) at the receiving office named below.

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Bern, 27. Dezember 2002

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Swiss Federal Intellectual Property Institute

Patentverfahren
Administration des brevets
Patent Administration

Rolf Hofstetter

BEST AVAILABLE COPY

Anmeldeamtsexemplar

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

PCT/CH 02 / 00429 Internationales Aktenzeichen
05. Aug. 2002 (05. 08. 02) Internationales Anmeldedatum
RO / CH - Internationale Anmeldung PCT Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht) (max. 12 Zeichen) P898PCT

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG
"Pyrrolidon-carboxamide"

Feld Nr. II ANMELDER ☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Axovan Ltd.
Gewerbestrasse 16
CH-4123 Allschwil
Schweiz

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):
CH

Sitz oder Wohnsitz (Staat):
CH

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☒ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

ISLER, Markus Dr. *
In den Dürrenmatten 2
CH-4123 Allschwil
Schweiz

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):
CH

Sitz oder Wohnsitz (Staat):
CH

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☒ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

BRAUN, André
Braun & Partner
Reussstrasse 22
CH-4054 Basel
Schweiz

Telefonnr.:
+41 61 307 90 30

Telefaxnr.:
+41 61 307 90 39

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. des Anwalts beim Amt:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

GILLER, Thomas **[Dr.]**
Hauptstrasse 236
CH-4451 Wintersingen
Schweiz

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

CH

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

CH

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☐

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

SCHWALM, Günter
Schafmattweg 34
CH-4102 Binningen
Schweiz

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

CH

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☐

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

STEGE, Matthias **[Dr.]**
Engweg 3
CH-8006 Zürich
Schweiz

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

CH

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

CH

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☐

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

HILPERT, Kurt **[Dr.]**
Eichenstrasse 5
CH-4114 Hofstetten
Schweiz

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

CH

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

CH

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☐

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN Bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden.

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen:

Regionales Patent

- ☒ AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mosambik, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZM Sambia, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)
- ☒ EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidshan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH & LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden, TR Türkei und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GQ Äquatorialguinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- | | | |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE Vereinigte Arabische Emirate | <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland |
| <input checked="" type="checkbox"/> AG Antigua und Barbuda | <input checked="" type="checkbox"/> HR Kroatien | <input checked="" type="checkbox"/> OM Oman |
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanien | <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn | <input checked="" type="checkbox"/> PH Philippinen |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenien | <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Österreich + Gebrauchsmuster | <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien | <input checked="" type="checkbox"/> IN Indien | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Aserbaidshan | <input checked="" type="checkbox"/> IS Island | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina | <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados | <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenia | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien | <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan | <input checked="" type="checkbox"/> SE Schweden |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien | <input checked="" type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus | <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slowenien |
| <input checked="" type="checkbox"/> BZ Belize | <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei + Gebrauchsmuster |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada | <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH & LI Schweiz und Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadschikistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> CO Kolumbien | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho | <input checked="" type="checkbox"/> TN Tunesien |
| <input checked="" type="checkbox"/> CR Costa Rica | <input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Kuba | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxemburg | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik + Gebr.mus. | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettland | |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Deutschland + Gebrauchsmuster | <input checked="" type="checkbox"/> MA Marokko | <input checked="" type="checkbox"/> TZ Vereinigte Republik Tansania |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Dänemark + Gebrauchsmuster | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republik Moldau | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input checked="" type="checkbox"/> DM Dominica | | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> DZ Algerien | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagaskar | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika .. |
| <input checked="" type="checkbox"/> EC Ecuador | <input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Usbekistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estland + Gebrauchsmuster | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolei | <input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spanien | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi | <input checked="" type="checkbox"/> YU Jugoslawien |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finnland + Gebrauchsmuster | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko | <input checked="" type="checkbox"/> ZA Südafrika |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich | <input checked="" type="checkbox"/> MZ Mosambik | <input checked="" type="checkbox"/> ZM Sambia |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Simbabwe |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana | | |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind.

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung (einschließlich der Gebühren) muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

Zusatzfeld*Wird dieses Zusatzfeld nicht benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.*

1. *Wenn der Platz in einem Feld nicht für alle Angaben ausreicht: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. ..." [Nummer des Feldes angeben] und machen die Angaben entsprechend der in dem Feld, in dem der Platz nicht ausreicht, vorgeschriebenen Art und Weise, insbesondere:*
 - (i) *Wenn mehr als zwei Anmelder und/oder Erfinder vorhanden sind und kein "Fortsetzungsblatt" zur Verfügung steht: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. III" und machen für jede weitere Person die in Feld Nr. III vorgeschriebenen Angaben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.*
 - (ii) *Wenn in Feld Nr. II oder III die Angabe "die im Zusatzfeld angegebenen Staaten" angekreuzt ist: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. II", "Fortsetzung von Feld Nr. III" bzw. "Fortsetzung von Feld Nr. II und Nr. III" und geben den Namen des Anmelders oder die Namen der Anmelder an und neben jedem Namen den Staat oder die Staaten (und/oder ggf. ARIPO-, eurasisches, europäisches oder OAPI-Patent), für die die bezeichnete Person Anmelder ist.*
 - (iii) *Wenn der in Feld Nr. II oder III genannte Erfinder oder Erfinder/Anmelder nicht für alle Bestimmungsstaaten oder für die Vereinigten Staaten von Amerika als Erfinder benannt ist: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. II", "Fortsetzung von Feld Nr. III" bzw. "Fortsetzung von Feld Nr. II und Nr. III" und geben den Namen des Erfinders oder die Namen der Erfinder an und neben jedem Namen den Staat oder die Staaten (und/oder ggf. ARIPO-, eurasisches, europäisches oder OAPI-Patent), für die die bezeichnete Person Erfinder ist.*
 - (iv) *Wenn zusätzlich zu dem Anwalt oder den Anwälten, die in Feld Nr. IV angegeben sind, weitere Anwälte bestellt sind: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. IV" und machen für jeden weiteren Anwalt die entsprechenden, in Feld Nr. IV vorgeschriebenen Angaben.*
 - (v) *Wenn in Feld Nr. V bei einem Staat (oder bei OAPI) die Angabe "Zusatzpatent" oder "Zusatzzertifikat," oder wenn in Feld Nr. V bei den Vereinigten Staaten von Amerika die Angabe "Fortsetzung" oder "Teilfortsetzung" hinzugefügt wird: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. V" und geben den Namen des betreffenden Staats (oder OAPI) an und nach dem Namen jedes solchen Staats (oder OAPI) das Aktenzeichen des Hauptschutzrechts oder der Hauptschutzrechtsanmeldung und das Datum der Erteilung des Hauptschutzrechts oder der Einreichung der Hauptschutzrechtsanmeldung.*
 - (vi) *Wenn in Feld Nr. VI die Priorität von mehr als fünf früheren Anmeldungen beansprucht wird: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. VI" und machen für jede weitere frühere Anmeldung die entsprechenden, in Feld Nr. VI vorgeschriebenen Angaben.*
2. *Wenn, im Hinblick auf die Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen in Feld Nr. V, der Anmelder Staaten von dieser Erklärung ausnehmen möchte: In diesem Fall schreiben Sie "Bestimmung(en), die von der Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen ausgenommen ist(sind)" und geben den Namen oder den Zweibuchstaben-Code jedes so ausgeschlossenen Staates an.*

(iii) Fortsetzung von Feld Nr. II und III

VALDENAIRE, Oliver [Dr.]* (Anmelder und Erfinder nur für die Vereinigte Staaten von Amerika)
 Ochsengasse 18
 CH-4123 Allschwil
 Schweiz

Staatsangehörigkeit: FR; Sitz oder Wohnsitz: CH

BREU, Volker [Dr.]* (Anmelder und Erfinder nur für die Vereinigte Staaten von Amerika)
 Leonhard-Müller-Strasse 9A
 DE-79418 Schliengen
 Deutschland

Staatsangehörigkeit: DE; Sitz oder Wohnsitz: DE

*
Ro*
Ro

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 31.12.2001 31. Dezember 2001	2381/01	CH		
Zeile (2)				
Zeile (3)				
Zeile (4)				
Zeile (5)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist):

☐ sämtliche Zeilen
 ☒ Zeile (1)
 ☐ Zeile (2)
 ☐ Zeile (3)
 ☐ Zeile (4)
 ☐ Zeile (5)
 ☐ weitere, siehe Zusatzfeld

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA /

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

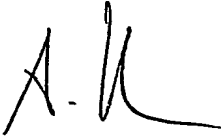
Datum (Tag/Monat/Jahr) Aktenzeichen Staat (oder regionales Amt)
 wurde am 19.03.2002 beantragt RB liegt uns noch nicht vor CH (EPA)

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

Die Felder Nr. VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an):

Anzahl der
Erklärungen

- | | | | |
|--------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | Feld Nr. VIII (i) | Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders | : |
| <input type="checkbox"/> | Feld Nr. VIII (ii) | Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten | : |
| <input type="checkbox"/> | Feld Nr. VIII (iii) | Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen | : |
| <input type="checkbox"/> | Feld Nr. VIII (iv) | Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika) | : |
| <input type="checkbox"/> | Feld Nr. VIII (v) | Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit | : |

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE	
<p>Diese internationale Anmeldung enthält:</p> <p>(a) die folgende Anzahl an Blättern Papier:</p> <p>Antrag (inklusive Erklärungsblätter) : 6</p> <p>Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 69</p> <p>Ansprüche : 9</p> <p>Zusammenfassung : 1</p> <p>Zeichnungen : _____</p> <p>Teilanzahl : 85</p> <p>Sequenzprotokollteil der Beschreibung (Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerlesbarer Form eingereicht wird) : _____</p> <p>Gesamtanzahl : 85</p> <p>(b) Sequenzprotokollteil der Beschreibung in computerlesbarer Form eingereicht</p> <p>(i) <input type="checkbox"/> ausschließlich in dieser Form (nach Abschnitt 801(a)(i))</p> <p>(ii) <input type="checkbox"/> zusätzlich zur Einreichung auf Papier (nach Abschnitt 801(a)(ii))</p> <p>Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige), auf denen der Sequenzprotokollteil enthalten ist (zusätzlich eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) in der rechten Spalte angeben): _____</p>	<p>Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung : 1</p> <p>2. <input checked="" type="checkbox"/> Original einer gesonderten Vollmacht : 8</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Original einer allgemeinen Vollmacht : _____</p> <p>4. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): _____</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift : _____</p> <p>6. <input type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: _____</p> <p>7. <input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: _____</p> <p>8. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material : _____</p> <p>9. <input type="checkbox"/> Sequenzprotokoll in computerlesbarer Form (geben Sie zusätzlich die Art und Anzahl der beiliegenden Datenträger an (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige))</p> <p>(i) <input type="checkbox"/> Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) : _____</p> <p>(ii) <input type="checkbox"/> (nur falls Feld (b)(i) oder (b)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurde) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter : _____</p> <p>(iii) <input type="checkbox"/> zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollteil identisch ist (sind) : _____</p> <p>10. <input checked="" type="checkbox"/> Sonstige (einzeln auflisten): Untervollmacht : 1</p>
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.): _____	Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: Deutsch
<p>Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, DES ANWALTS ODER DES GEMEINSAMEN VERTRETERS</p> <p>Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.</p>	
<p></p> <p>André Braun</p> <p>2. August 2002 / bc</p>	

Vom Anmeldeamt auszufüllen		2. Zeichnungen:
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	05. Aug. 2002 (05. 08. 02)	
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:		<input type="checkbox"/> nicht eingegangen:
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:		
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	

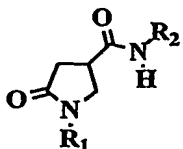
Vom Internationalen Büro auszufüllen
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

Pyrrolidon-carboxamide

Die vorliegende Erfindung betrifft Pyrrolidoncarboxamid Derivate.

5

Insbesondere betrifft die Erfindung Pyrrolidoncarboxamide der Formel



10

worin

R¹ Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Heterocyclyl, Heterocyclylalkyl oder Cycloalkyl; und

15 R² Aryl, Aralkyl, Alkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Heteroaralkyl oder Heterocyclylalkyl bedeuten;

pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze von basischen Verbindungen der Formel I, pharmazeutisch
20 verwendbare Salze von sauren Verbindungen der Formel I mit Basen, pharmazeutisch verwendbare Ester von Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen der Formel I sowie Hydrate oder Solvate davon.

25 Da die Pyrrolidoncarboxamide der Formel I zumindest ein asymmetrisches C-Atom enthalten, können sie als optisch reine Enantiomere, als Mischungen von Enantiomeren, wie zum Beispiel Racemate, oder gegebenenfalls als optisch reine Diastereomere, als Mischungen von Diastereomeren, als
30 diastereomere Racemate oder als Mischungen von diastereomeren Racematen vorliegen.

- 2 -

WO 01/07409 A1 betrifft Carbazol-Derivate, deren allgemeine Formel mit der obigen Formel I teilweise überlappt, beschreibt aber keine einzige unter die obige Formel I fallende Verbindung spezifisch und enthält auch keine
5 hinreichend konkreten allgemeinen Hinweise in Richtung auf Verbindungen der obigen Formel I.

Die obigen Stoffe sind neu und zeichnen sich durch wertvolle pharmakodynamische Eigenschaften aus. Sie hemmen
10 die Interaktion des Neuropeptids Y (NPY) mit einem der Neuropeptid-Rezeptor-Subtypen (NPY-Y5) und eignen sich insbesondere für die Vorbeugung und Behandlung von Arthritis, Diabetes und speziell von Essstörungen und
Obesitas.

15 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die obigen Stoffe als solche und als therapeutische Wirkstoffe; Verfahren und Zwischenprodukte zu deren Herstellung; Arzneimittel, enthaltend einen der obigen Stoffe; und die
20 Verwendung der obigen Stoffe zur Vorbeugung und Behandlung von Arthritis, Diabetes und speziell von Essstörungen und Obesitas bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel.

In der vorliegenden Beschreibung bezeichnet der Begriff
25 "Alkyl", alleine oder in Kombination, einen verzweigten oder unverzweigten gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, bevorzugt mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und speziell bevorzugt mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispiele für solche Reste sind Methyl,
30 Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl Isobutyl, sek.-Butyl, tert-Butyl, die isomeren Pentyle, die isomeren Hexyle und die isomeren Octyle; bevorzugt sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl u. dgl.

- 3 -

Der Begriff "Cycloalkyl", alleine oder in Kombination, bezeichnet einen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3-8 Kohlenstoffatomen, bevorzugt mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, welcher substituiert sein
5 kann, z.B. durch Alkylgruppen, wie Methyl, und welcher einen ankondensierten Benzolring aufweisen kann. Beispiele für gegebenenfalls durch Alkyl substituierte Cycloalkylgruppen sind Cyclopropyl, Methylcyclopropyl, Dimethylcyclopropyl, Cyclobutyl, Methylcyclobutyl,
10 Cyclopentyl, Methylcyclopentyl, Cyclohexyl, Methylcyclohexyl, Dimethylcyclohexyl, Cycloheptyl, und Cyclooctyl; Beispiele für Cycloalkylreste mit einem ankondensierten Benzolring sind 1-Indanyl, 2-Indanyl u. dgl.

15 Der Begriff "Hydroxyalkyl", alleine oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylgruppe, wie oben beschrieben, wobei eines oder zwei H Atome, bevorzugt ein H-Atom, durch eine Hydroxygruppe ersetzt ist. Beispiel sind Hydroxymethyl,
20 Hydroxyethyl, Hydroxypropyl u. dgl.

Der Begriff "Alkoxy", alleine oder in Kombination, bezeichnet einen über eine Sauerstoffbrücke verknüpften Alkylrest, wie oben beschrieben. Beispiele sind Methoxy,
25 Ethoxy u. dgl.

Der Begriff "Aryl", alleine oder in Kombination, bezeichnet eine Phenyl- oder Naphthylgruppe oder auch eine Fluoren- oder Fluorenongruppe, bevorzugt eine Phenylgruppe, welche
30 bis zu vier, bevorzugt einen bis drei und speziell bevorzugt einen oder zwei Substituenten tragen kann. Beispiele solcher Substituenten sind Alkyl, Hydroxyalkyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Nitro, Fluoro, Bromo, Chloro, Hydroxy, Dialkylamino, N-Alkyl-N-hydroxyalkylamino, Heteroarylamino,

N-Alkyl-N-heteroarylamino, Arylamino, Aryloxy, Alkoxycarbonyl und Alkanoyl. Speziell bevorzugte Substituenten sind Alkyl und Alkoxy. Beispiele von solchen Arylgruppen sind Phenyl, Methylphenyl, Dimethylphenyl, 5 Ethylphenyl, Isopropylphenyl, Methoxyphenyl, Methoxymethylphenyl, Dimethylaminophenyl, Phenylaminophenyl, 4,6-Dimethyl-2-pyrimidinylaminophenyl, N-Methyl- oder N-Ethyl-N-(4,6-Dimethylpyrimidinyl)aminophenyl, 9H-Fluoren-2-yl, 9-Oxo-9H- 10 fluoren-2-yl u. dgl.

Der Begriff "Aralkyl", alleine oder in Kombination, bezeichnet eine Alkyl- oder Cycloalkylgruppe, wie oben beschrieben, in welcher mindestens ein H-Atom durch eine 15 Arylgruppe, wie oben beschrieben, ersetzt ist, insbesondere durch eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, welche einen oder mehrere Substituenten tragen kann, wie Alkyl- oder Alkoxygruppen. Beispiele solcher Aralkylreste sind Benzyl, Phenethyl; 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl u. dgl.

20 Der Begriff "Heteroaryl", alleine oder in Kombination, bezeichnet ein aromatisches mono- bi- oder tricyclisches heterocyclisches Ringsystem mit 5 bis 10, bevorzugt 5 bis 6, Ringgliedern, welches ein bis vier, bevorzugt ein bis 25 zwei, Heteroatome enthält, welche voneinander unabhängig aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählt sind. Beispiele solcher Heteroarylgruppen sind Pyridyl, Pyrimidinyl, Thiazolyl, Thiophenyl, Furanyl, Tetrazolyl, Carbazolyl u. dgl. Solche Heteroarylgruppen können 30 substituiert sein, zweckmässigerweise mono, di oder trisubstituiert, wobei als Substituenten in erster Linie Alkyl-, Alkoxy-, Amino- oder Arylgruppen in Frage kommen. Beispiele sind 2-Pyridyl, 2-Thienyl, 4,6-Dimethyl-2-

pyrimidinyl, 3-Methoxybenzofuran-2-yl, 9-Ethylcarbazol-3-yl
u. dgl.

Der Begriff "Heteroarylalkyl", allein oder in Kombination,
5 bezeichnet eine Alkyl- oder Cycloalkylgruppe, wie oben
beschrieben, in welcher mindestens ein H-Atom durch eine
Heteroarylgruppe, wie oben beschrieben, ersetzt ist.
Beispiele sind 2-(2-Pyridyl)ethyl, 2-(2-Thienyl)ethyl u.
dgl.

10

Der Begriff "Heterocyclyl", allein oder in Kombination,
bezeichnet ein gesättigtes oder partiell gesättigtes mono-
oder bicyclisches heterocyclisches Ringsystem mit 5 bis 10,
bevorzugt 5 bis 6, Ringgliedern, welches ein bis vier,
15 bevorzugt ein bis zwei, Heteroatome enthält, welche
voneinander unabhängig aus Stickstoff, Sauerstoff und
Schwefel ausgewählt sind, wobei dieses Ringsystem über ein
Ring-Kohlenstoffatom oder über ein Ring-Stickstoffatom
verknüpft sein kann. Beispiele sind Morpholino, Piperidino,
20 Pyrrolidino und N-Methylpyrrolidin-2-yl.

Der Begriff "Heterocyclylalkyl", allein oder in
Kombination, bezeichnet eine Alkyl- oder Cycloalkylgruppe,
wie oben beschrieben, in welcher mindestens ein H-Atom
25 durch eine Heterocyclylgruppe, wie oben beschrieben,
ersetzt ist. Beispiele sind 2-Morpholinoethyl, 2-
Pyrrolidinoethyl, 2-(N-Methylpyrrolidin-2-yl)ethyl und 2-
Piperidinoethyl.

30 Der Begriff "pharmazeutisch verwendbare Salze" bezieht sich
auf solche Salze, welche die biologische Wirkung und
Eigenschaften der freien Basen oder freien Säuren nicht
mindern und welche nicht biologisch oder anderweitig
unerwünscht sind. Die Salze werden aus den freien Basen

mittels anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure u. dgl., bevorzugt Salzsäure, oder mittels organischer Säuren, wie Essigsäure, Propionsäure, 5 Glycolsäure, Brenztraubensäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Salicylsäure, Citronensäure, Benzoessäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure u. dgl. gebildet. Die freien Säuren können mit anorganischen Basen oder mit organischen Basen 10 Salze bilden. Bevorzugte Salze mit anorganischen Basen sind, aber nicht ausschliesslich, Natrium-, Kalium-, Lithium-, Ammonium-, Calcium-, Magnesiumsalze u. dgl. Bevorzugte Salze mit organischen Basen sind, aber nicht ausschliesslich, Salze mit primären, sekundären und 15 tertiären Aminen, substituierten Aminen, einschliesslich alle natürlich vorkommenden substituierten Amine, Cyclische Amine und basische Ionenaustauschharze, wie Isopropylamin, Trimethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Tripropylamin, Ethanolamin, Lysin, Arginin, N-Ethylpiperidin, Piperidin, 20 Polyamin-Harze u. dgl. Verbindungen der Formel I können auch als Zwitterion vorliegen.

Die Erfindung umfasst auch pharmazeutisch geeignete Ester von Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen 25 der Formel I. "Pharmazeutisch geeignete Ester" bedeutet dass in Verbindungen der Formel I entsprechende funktionelle Gruppen so zu Estergruppen derivatisiert sind, dass sie in vivo wieder in ihre aktive Form zurücktransformiert werden. Einerseits können COOH-Gruppen 30 verestert sein. Beispiele geeigneter derartiger Ester sind die Alkyl- und Aralkylester. Bevorzugte derartige Ester sind die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl- und Benzylester sowie die (R/S)-1-[(Isopropoxycarbonyl)oxy]ethylester. Besonders bevorzugt sind die Ethylester und die isomeren

- 7 -

Butylester. Andererseits können OH-Gruppen verestert sein. Beispiele solcher Verbindungen enthalten physiologisch akzeptable und metabolisch labile Estergruppen, wie Methoxymethylester-, Methylthiomethylester-,

5 Pivaloyloxymethylester- und ähnliche Estergruppen.

In Formel I bedeutet R^1 vorzugsweise Aryl, Heteroarylalkyl, Heterocyclalkyl oder Cycloalkyl, und R^2 bedeutet vorzugsweise Aryl, Heteroaryl oder Aralkyl.

10

Besonders bevorzugte Bedeutungsmöglichkeiten für R^1 sind Phenyl, 4-Tolyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Isopropylphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2-Methyl-5-methoxyphenyl, Benzyl, 2-Phenylethyl, 2-(2-Pyridyl)ethyl, 2-(2-Thienyl)ethyl, 2-

15

Indanyl und 2-Morpholinoethyl. Weitere besonders bevorzugte Bedeutungsmöglichkeiten für R^1 sind Cycloheptyl, 2-Hydroxy-2-phenylethyl, 2-Thienylmethyl, 2-Furanylmethyl, 4-Chlorbenzyl, 3-Fluorphenyl, 2-Chlorbenzyl und 2,4-Dimethoxybenzyl.

20

Besonders bevorzugte Bedeutungsmöglichkeiten für R^2 sind 4-Tolyl, 4-Ethylphenyl, 4-Isopropylphenyl, 4-n-Propylphenyl, 4-n-Butylphenyl, 4-Phenylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 4-Dimethylaminophenyl, 4-Diethylaminophenyl, 4-Phenylaminophenyl, 4-[N-Ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino]phenyl, 4-(N-Ethyl-N-isopropylamino)phenyl, 4-N-(4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl)aminophenyl, 4-[N-Ethyl-N-(4,6-

25

dimethyl-2-pyrimidinyl)amino]phenyl, 4-[N-Methyl-N-(4,6-

30

dimethyl-2-pyrimidinyl)amino]phenyl, 4-Ethoxycarbonylphenyl, 4-Acetylphenyl, 2-Naphthyl, 9H-Fluoren-2-yl, 9-Oxo-9H-fluoren-2-yl, 3-Hydroxybenzofuran-2-yl, 9-Ethylcarbazol-3-yl und 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl. Weitere besonders bevorzugte Bedeutungsmöglichkeiten für R^2 sind 4-(N-

Ethoxycarbonylmethyl-N-phenyl-amino)-phenyl, 4-(N-Ethyl-N-phenyl-amino)-phenyl, 4-(N-Methyl-N-phenyl-amino)-phenyl, 4-(N-Cyclopropylmethyl-N-phenyl-amino)-phenyl, 4-(N-Isobutyl-N-phenyl-amino)-phenyl, 4-(2-Methoxy-benzoylamino)-phenyl,
 5 4-(2,2-Dimethyl-propionylamino)-phenyl, 4-(3-Methyl-butyrylamino)-phenyl, 4-(Cyclopropancarboxyl-amino)-phenyl, 4-(3-Fluoro-benzoylamino)-phenyl und 4-[(Furan-2-carboxyl)-amino]-phenyl.

10

Repräsentative Beispiele bevorzugter Verbindungen der Formel I sind:

- rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 15 rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-diethylamino-phenyl)-amid;
 20 rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 1-(4-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 5-Oxo-1-thiophen-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-
 25 (9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 1-Furan-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid,
 30 rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-isopropyl-amino)-phenyl]-amid;

- rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. [(4-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-
- 5 ethylester;
- rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-butyl-phenyl)-amid;
- 10 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-propyl-phenyl)-amid;
- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;
- 15 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-phenyl}-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- 20 rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- 25 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
- 30 rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;

- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- 5 rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;
 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- 10 rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- 15 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
 rac. 1-(4-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 1-(3-Fluor-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 20 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid;
 rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- 25 rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
- 30 rac. 1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;

- 11 -

rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;

rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;

rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-4-ylamid;

rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;

rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;

rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid;

rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;

rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;

rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-isopropyl-phenyl)-amid;

rac. 5-Oxo-1-m-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;

rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;

rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;

rac. [(4-{[1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethyl ester;

rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid; und
 rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid.

5

Weitere repräsentative Beispiele bevorzugter Verbindungen der Formel I sind:

- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(2-methoxy-benzoxlamino)-phenyl]-amid;
 10 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(2,2-Dimethyl-propionylamino)phenyl]-amid;
 rac. 1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 15 rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid; und
 rac. 1-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid.

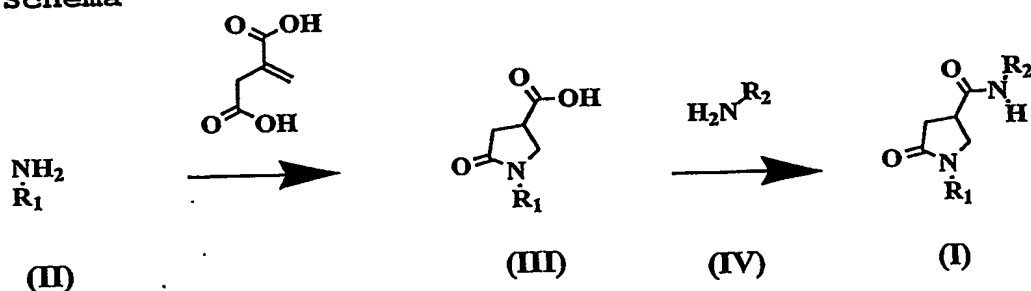
- 20 Die Verbindungen der Formel I können erfindungsgemäss hergestellt werden durch Umsetzung einer Pyrrolidoncarbonsäure der Formel III (siehe nachstehendes Schema), worin R¹ die eingangs erwähnte Bedeutung besitzt, oder einem reaktionsfähigen Derivat davon, mit einem Amin
 25 der Formel IV, worin R² die eingangs erwähnte Bedeutung besitzt, oder einem reaktionsfähigen Derivat davon. Allfällig erhaltene Stereoisomerengemische, wie Racemate, können erwünschtenfalls nach allgemein üblichen Methoden aufgetrennt werden.

30

Zur Herstellung der entsprechenden Pyrrolidoncarbonsäure der Formel III kann zum Beispiel folgender Weg beschritten werden, wobei die im nachfolgenden Schema angegebenen Substituenten und Indices, soweit nicht anders vermerkt,

die eingangs angegebenen Bedeutungen haben; dieser Weg besteht darin, dass man ein Amin der Formel II, wie Anilin o. dgl., in einem Lösungsmittel, wie Wasser, Dioxan, Ethanol o. dgl. bei erhöhter Temperatur mit Itaconsäure umsetzt (Buzas et al., Chim Ther 7, 398-403, 1972).

Schema



10

Die Verbindungen der Formel I können durch Umsetzen einer Pyrrolidoncarbonsäure der Formel III mit einem Amin der Formel IV hergestellt werden. Dazu wird zweckmässigerweise die Pyrrolidoncarbonsäure der Formel III, gegebenenfalls in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Toluol, mit einem Halogenierungsmittel, wie beispielsweise SOCl_2 oder POCl_3 , in das entsprechende Säurechlorid verwandelt. Dieses reaktive Derivat der Pyrrolidoncarbonsäure der Formel III wird anschliessend mit einem Amin der Formel IV in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Triethylamin, umgesetzt.

15

20

In einer Verfahrensvariante wird die Pyrrolidoncarbonsäure der Formel III mit einem Amin der Formel IV unter Zusatz eines Kupplungsreagens, wie beispielsweise EDC, DCC oder BOP, in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise DMF, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Triethylamin, umgesetzt.

25

- 14 -

Die Pyrrolidoncarbonsäuren der Formel III sind nur teilweise bekannt aber nach an sich bekannten und jedem Fachmann geläufigen Methoden herstellbar, beispielsweise nach der oben erwähnten Methode (Buzas et al., Chim Ther 7, 398-403, 1972); zudem enthalten einige der nachfolgenden Beispiele Angaben betreffend die Herstellung bestimmter Pyrrolidoncarbonsäuren der Formel III.

Die Amine der Formel IV sind ebenfalls teilweise bekannt oder nach an sich bekannten Methoden herstellbar; einige der nachfolgenden Beispiele enthalten auch Angaben betreffend die Herstellung bestimmter Amine der Formel IV.

Soweit die Ausgangsprodukte der Formeln III und IV neu sind, bilden sie ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. So sind insbesondere die folgenden Verbindungen der Formel IV:

- [(4-Nitro-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester;
- [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester;
- Cyclopropylmethyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin;
- N-Cyclopropylmethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin;
- Isobutyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin;
- N-Isobutyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin;
- [(4-Nitro-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure-ethylester;
- [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure-ethylester;
- Benzyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin; und
- N-Benzyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin;
- sowie die folgenden Verbindungen der Formel III:
- rac 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure;
- rac. 1-Naphthalin-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure;
- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure;

- 15 -

- rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure;
rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure;
rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure;
5 rac. 5-Oxo-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure;
rac. 1-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure; und
10 rac. 1-(3-Fluor-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure;
Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Wie eingangs erwähnt, sind die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze und Ester neu
15 und besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere hemmen sie die Interaktion des Neuropeptid Y (NPY) mit einem der Neuropeptid-Rezeptor-Subtypen (NPY-Y5). NPY ist ein regulatorisches 36 Aminosäure-Peptid der pankreatischen Polypeptid-Familie. NPY ist das meist
20 verbreitete Neuropeptid im zentralen und peripheren Nervensystem und hat prominente und komplexe Effekte auf Nahrungsaufnahme, Angst, Depression, zirkadianen Rhythmus, Sexualfunktion, Reproduktion, Erinnerungsfunktion, Migräne, Schmerz, epileptische Anfälle, Blutdruck, zerebrale
25 Blutungen, Schock, Schlafstörung, Durchfall u.s.w.

NPY interagiert mit einer heterogenen Population von mindestens fünf NPY-Rezeptorsubtypen, Y1-Y5, welche mittels eines G-Proteins Adenylat-Cyclase aktivieren. Einer der
30 prominentesten Effekte ist die Induktion von Nahrungsaufnahme in Vertebraten. Neuere Untersuchungen mit selektivem Aktivieren und Blockieren der einzelnen NPY-Rezeptoren haben ergeben, dass hauptsächlich der NPY-Y5-Rezeptor für Appetit auslösende Signale verantwortlich ist.

Obesitas ist in der industrialisierten Welt ein bedeutendes und zunehmendes Problem. Obesitas ist assoziiert mit verschiedenen Krankheiten, wie zum Beispiel mit nicht-
5 Insulin-abhängigem Diabetes (Typ II-Diabetes), Bluthochdruck, koronaren Herzkrankheiten, Dislipidämie etc., und beeinflusst die Lebenserwartung und Lebensqualität der betroffenen Population. Aus diesem Grund besteht ein Bedarf an pharmazeutischen Stoffen, die die
10 Essgewohnheiten beeinflussen. Der NPY-Y5-Rezeptor ist ein möglicher Zielort einer entsprechenden pharmakologischen Intervention. Hemmung dieses Rezeptors durch eine niedermolekulare Verbindung ist eine attraktive Möglichkeit einer Vorbeugung bzw. Behandlung obiger Krankheiten.

15

Aufgrund ihrer Eigenschaft, die Interaktion des Neuropeptid Y mit dem Neuropeptid Y5-Rezeptor-Subtyp zu hemmen, eignen sich die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze und Ester für die Vorbeugung und
20 Behandlung von Arthritis, Diabetes und speziell von Essstörungen und Obesitas.

Die wertvollen pharmakodynamischen Eigenschaften der erfindungsgemässen neuen Verbindungen lassen sich durch die
25 nachfolgend beschriebenen Methoden nachweisen.

Klonen der mouse NPY-Y5 receptor cDNA's

Die "full-length" cDNA, welche die Maus-NPY-Y5 (mNPY-Y5)-Receptor-Codierung enthält, wurde aus Maushirn cDNA mit
30 Hilfe von spezifischen "Primern", welche aufgrund von publizierten Sequenzen massgeschneidert und unter Verwendung von Pfu-DNA-Polymerase (Stratagene) amplifiziert wurden. Das Amplifizierungsprodukt wurde in einem Mammalian Expressions Vektor pcDNA3 durch Eco RI und XhoI Restriction

Sites subkloniert. Positive Klone wurden sequenziert, ein Klon, welcher die publizierte Sequenz enthält, wurde für die Herstellung von stabilen Zell Klonen ausgewählt.

5 Stabile Transfektion

Humane embryonische "kidney 293" (HEK293) Zellen wurden mit 10 µg mNPY5 DNA mit Hilfe von Lipofektamine-Reagens (Gibco BRL) nach Angabe des Herstellers transfektiert. 2 Tage nach der Transfektion wurde die Geneticin Selection (1mg/ml) initialisiert, und mehrere stabile Klone wurden isoliert. Einer der Klone wurde für weitere pharmakologische Charakterisierung verwendet.

Radioligand Competition Binding

15 Humane embryonische Nierenzellen (HEK293), welche rekombinante Maus-NPY-Y5-Rezeptoren (mNPY-Y5) exprimieren, wurden durch dreimaliges Einfrieren/Auftauen in hypotonischem Tris Puffer (5mM, pH7.4, 1mM MgCl₂) aufgebrochen, anschliessend homogenisiert und während 15
20 Minuten bei 72'000 G zentrifugiert. Der Niederschlag wurde zweimal mit Tris Puffer (pH7.4), der 25mM MgCl₂, 250 mM Succrose, 0.1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid und 0.1 mM 1,10-Phenanthrolin enthielt, gewaschen, im gleichen Puffer resuspendiert und in Aliquots bei -80°C aufbewahrt. Das
25 Protein wurde gemäss der Methode von Lowry unter Verwendung von Bovine Serum Albumin (BSA) als Standard bestimmt.

Die Kompetitions-Bindungs-Analyse wurde in 250 µl 25mM Hepes Puffer (pH7.4, 2.5mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 1% bovine serum albumin und 0.01% Natriumazid), welcher 5 µg Protein,
30 100pM ¹²⁵I-markiertes Peptid YY (PYY) und 10 µl einer DMSO-Lösung mit ansteigenden Mengen unmarkierter Test-Verbindung enthaltenden DMSO Lösung, durchgeführt. Nach einstündiger Inkubation bei 22°C wurde der gebundene vom ungebundenen

Ligand durch Filtration über Glasfiberfilter getrennt. Nicht-spezifisches Binding wurde in Gegenwart von 1 μ M unmarkiertem PYY ermittelt. Spezifisches Binding ist definiert als die Differenz zwischen totalem und nicht-spezifischem Binding. IC₅₀ Werte werden definiert als diejenige Konzentration des Antagonisten, welche 50% des ¹²⁵I-markierten Neuropeptid Y verdrängt. Diese Konzentration wird durch lineare Regressions Analyse nach logit/log-Transformation der Bindungs-Werte ermittelt.

10

Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen zeigen in dem oben beschriebenen Test IC₅₀ Werte unter 1000nM, besonders bevorzugte Verbindungen zeigen IC₅₀ Werte unter 100 nM, ganz besonders bevorzugte unter 50 nM.

15

Die im vorstehend beschriebenen Test unter Verwendung von repräsentativen Verbindungen der Formel I als Testverbindungen erhaltenen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

20

Substanz	NPY5 IC ₅₀ [μ M]	
rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.003	
rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.008	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-diethylamino-phenyl)-amid	0.009	
rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-	0.010	

pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid		
rac. 1-(4-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.010	
rac. 5-Oxo-1-thiophen-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.010	
rac. 1-Furan-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.010	
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.010	
rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.010	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-isopropyl-amino)-phenyl]-amid	0.010	
rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.012	
rac. [(4-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester	0.013	
rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.015	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-butyl-phenyl)-amid	0.015	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-propyl-phenyl)-amid	0.015	
rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[4,6-dimethyl-	0.015	

pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl)-amid		
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-phenyl)-amid	0.016	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.017	
rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.020	
rac. 1-(2-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.020	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid	0.020	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl)-amid	0.020	
rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.021	
rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl)-amid	0.022	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.022	
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.023	
rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl)-amid	0.024	
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-	0.025	

pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid		
rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid	0.026	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.026	
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.020	
rac. 1-(4-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.030	
rac. 1-(3-Fluor-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.030	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid	0.030	
rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid	0.030	
rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.030	
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid	0.031	
rac. 1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.032	
rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid	0.032	

rac.	1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.032	
rac.	1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid	0.033	
rac.	1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-4-ylamid	0.034	
rac.	1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.034	
rac.	1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.034	
rac.	1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid	0.041	
rac.	1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid	0.041	
rac.	1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid	0.044	
rac.	1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-isopropyl-phenyl)-amid	0.045	
rac.	5-Oxo-1-m-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid	0.046	
rac.	1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.045	

rac.	1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid	0.046	
rac.	[(4-{[1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethyl ester	0.046	
rac.	1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.047	
rac.	1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.049	
rac.	1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.01	
rac..	5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.03	
rac.	1-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.02	

Die erfindungsgemässen Verbindungen können nach allgemein bekannten und jedem Fachmann geläufigen Methoden in geeignete galenische Darreichungsformen gebracht werden

5 Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Kapseln, Injektionslösungen usw. Zur Herstellung solcher galenischer Darreichungsformen geeignete Exzipientien und Hilfsstoffe sind ebenfalls allgemein bekannt und jedem Fachmann geläufig. Ausser einer

10 oder mehreren erfindungsgemässen Verbindungen können diese

Darreichungsformen auch noch weitere pharmkologisch aktive Verbindungen enthalten.

Die Dosierung der erfindungsgemässen Verbindungen bzw. der sie enthaltenden Darreichungsformen ist vom behandelnden Arzt nach den jeweiligen Bedürfnissen des Patienten anzupassen. Im Allgemeinen dürfte eine Tagesdosis von 0.1-20 mg, bevorzugt 0.5-5 mg einer erfindungsgemässen Verbindung pro kg Körpergewicht des Patienten angebracht sein.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ihren Umfang jedoch in keiner Weise einschränken.

Beispiel 1 (R¹ ist Phenyl)

20.5 mg (0.1 mmol) rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure (Buzas et al., Chim Ther 7, 398-403, 1972), gelöst in 0.5 ml Methylenchlorid/DMF (9:1), wurden zu Festphasen-Kupplungsreagenzien (DCC, loading 1.7 mmol/g) gegeben. Die Mischung wurde während 5 Minuten geschüttelt, dann wurden 13.6 mg (0.1 mmol) N,N-Dimethyl-p-phenylendiamin, gelöst in 0.5 ml Methylenchlorid/DMF (9:1), zugegeben, und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Dann wurde der Feststoff abfiltriert, das Filtrat eingedampft, der Rückstand in 1 ml Methylenchlorid gelöst, die Lösung mit Methylisocyanat-Polystyrol (1.8 mmol/g) (Festphasen 'scavenger') versetzt, 12 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt, filtriert, dann das Filtrat mit Tris-(2-aminoethyl)-amin-Polystyrol (3.4 mmol/g) versetzt, 12 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt, filtriert und das Filtrat eingedampft. Man erhielt so 18 mg farbloses rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-

3-carbonsäure-(4-dimethylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 324,3,
MS(M-H) 322.5.

Beispiel 2 (R¹ ist Phenyl)

5

Analog Beispiel 1 wurden unter Verwendung der nachstehenden
Amine folgende Produkte hergestellt:

10 a) aus 4-Phenoxyanilin das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-
3-carbonsäure-(4-phenoxy-phenyl)-amid, MS(M+H) 373.3, MS(M-
H) 371.4.

b) aus 4-Ethyl-phenylamin das rac. 5-Oxo-1-phenyl-
pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-ethyl-phenyl)-amid, MSM+H)
15 309.3, MS(M-H) 307.5.

c) aus 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin das rac. 5-Oxo-1-
phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-
ethyl]-amid, MS(M+H) 369.3.

20

d) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-
dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H)
430.3, MS(M-H) 428.5.

25

e) aus 2-Aminofluoren das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-
carbonsäure-(9H-fluoren-2-yl)-amid, MS(M+H) 369.3, MS(M-H)
367.4.

30 f) aus 3-Aminobiphenyl das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-
3-carbonsäure-biphenyl-3-ylamid, MS(M+H) 357.2, MS(M-H)
355.4.

g) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 402.3, MS(M-H) 400.5.

5

h) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}amid, MS(M+H) 416.3, MS(M-H) 414.5.

10

i) aus N-Phenyl-1,4-phenylenediamin das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 372.2, MS(M-H) 370.5.

15 k) aus 4-Amino-benzoesäure-ethylester der rac. 4-[(5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonyl)-amino]-benzoesäure-ethylester, MS(M+) 353.2, MS(M-H) 351.3.

20 l) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 398.2, MS(M-H) 396.3.

Beispiel 3 (R¹ ist Benzyl)

25 a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-Benzyl-5-oxo-1-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

30 a1) aus 2-Naphthylamin das rac. 1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-naphthalin-2-ylamid, MS(M+H) 345.3, MS(M-H) 343.4.

a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-

dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H)
444.3, MS(M-H) 442.5.

5 a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-
dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid,
MS(M+H) 430.4, MS(M-H) 428.5.

10 a4) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-Benzyl-5-oxo-
pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid,
MS(M+H) 412.1, MS(M-H) 410.3.

15 b) Die für Beispiel 3a benötigte rac. 1-Benzyl-5-oxo-1-
pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog zu einer Vorschrift
von Buzas et al. (Chim Ther 7, 398-403 (1972)) aus
Benzylamin und Itaconsäure hergestellt.

Beispiel 4 (R¹ ist 2,5-Dimethylphenyl)

20 a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-(2,5-Dimethyl-
phenyl)-5-oxo-1-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung
der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

25 a1) aus 4-Methylanilin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-
oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-p-tolylamid, MS(M+H) 323.3,
MS(M-H) 321.5.

30 a2) aus 4-Aminobenzoessäure-ethylester der rac. 4-[[1-(2,5-
Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino]-
benzoessäure-ethylester, MS(M+H) 381.2, MS(M-H) 379.5.

a3) aus 4'-Amino-acetophenon das rac. 1-(2,5-Dimethyl-
phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-acetyl-phenyl)-
amid, MS(M+H) 351.3, MS(M-H) 349.5.

- a4) aus 3-Aminobiphenyl das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-3-ylamid, MS(M+H) 385.3, MS(M-H) 383.4.
- 5 a5) aus 3-Amino-2-methoxydibenzofuran das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(2-methoxydibenzofuran-3-yl)-amid, MS(M+H) 429.2, MS(M-H) 427.4.
- 10 a6) aus 2-Amino-9-fluorenon das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-amid, MS(M+H) 411.2, MS(M-H) 409.4.
- a7) aus 2-Amino-9-fluorenon das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9H-fluoren-2-yl)-amid, MS(M+H) 397.3, MS(M-H) 395.5.
- 15 a8) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 458.4, MS(M-H) 456.5.
- 20 a9) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 430.4, MS(M-H) 428.5.
- 25 a10) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 444.4, MS(M-H) 442.5.
- 30

- 29 -

- a11) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 400.3, MS(M-H) 398.5.
- 5 a12) aus N,N-Dimethyl-p-phenylendiamin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-dimethylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 352.3, MS(M-H) 350.5.
- a13) aus p-Methoxyanilin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-
10 5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-methoxy-phenyl)-amid,
MS(M+H) 339.2, MS(M-H) 337.4.
- a14) aus 4-Isopropylanilin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-isopropyl-
15 phenyl)-amid, MS(M+H) 351.3, MS(M-H) 349.5.
- a15) aus N-Ethyl-N-(2-hydroxyethyl)-p-phenylendiamin das
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-phenyl}-
20 amid, MS(M+H) 396.4, MS(M-H) 394.5.
- a16) aus 4-Amino-N-ethyl-N-isopropylanilin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-isopropyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 394.4, MS(M-H)
25 392.5.
- a17) aus 4-Amino-N,N-diethylanilin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-diethylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 380.4, MS(M-H) 378.5.
30
- a18) aus 4-Butylanilin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-butyl-phenyl)-amid, MS(M+H) 365.3, MS(M-H) 363.5.

- 30 -

- a19) aus 4-Propylanilin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-propyl-phenyl)-amid, MS(M+H) 351.3, MS(M-H) 349.5.
- 5 a20) aus 1-Amino-9-fluoren das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9H-fluoren-1-yl)-amid, MS(M+H) 397.3, MS(M-H) 395.5.
- 10 a21) aus 4-Aminobiphenyl das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-4-ylamid, MS(M+H) 385.3, MS(M-H) 383.4.
- 15 a22) aus [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester (Beispiel 4b2) der rac. [(4-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester, MS(M+H) 486.4, MS(M-H) 484.5.
- 20 a23) aus N-Cyclopropylmethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4c2) das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 454.15, MS(M-H) 454.5.
- 25 a24) aus N-Isobutyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4d2) das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isobutyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 456.4, MS(M-H) 454.5.
- 30 a25) aus N-Methyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4e2) das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 414.3, MS(M-H) 412.5.
- a26) aus [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure-ethylester (Beispiel 4f2) der rac. 5-[(4-{[1-(2,5-Dimethyl-

phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-pentasäure-ethyl ester, MS(M+H) 528.5.

5 a27) aus N-Benzyl-N-phenyl-1,4-diamine (Beispiel 4g2) das
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(benzyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 490.3, MS(M-H) 488.5.

10 a28) aus N-Isopropyl-N-phenyl-1,4-diamine (Beispiel 4h2)
das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid,
MS(M+H) 442.4, MS(M-H) 440.5.

15 a29) aus N-Ethyl-N-phenyl-1,4-diamine (Beispiel 4i2) das
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 428.4, MS(M-H) 426.5.

20 b) Die für Beispiel 4a benötigte rac. 2,5-Dimethyl-phenyl-5-oxo-1-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 2,5-Dimethylanilin anstelle von Benzylamin hergestellt.

25 b1) Der in Beispiel 4a22) benötigte [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester wurde wie folgt hergestellt:

Zu einer Lösung von 300mg 4-Nitrodiphenylamin in 3ml DMF gab man 62mg Natriumhydrid-Dispersion (60%) und anschliessend 178µl Bromessigsäureethylester. Man rührte
30 das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur, dann 4 Stunden bei 50°C, kühlte ab, verdünnte mit 3ml Toluol und filtrierte die Lösung. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel

(Pentan/Toluol) gereinigt. Man erhielt so 197 mg reinen [(4-Nitro-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester.

5 b2) Die nach Beispiel 4b1 erhaltenen 197 mg [(4-Nitro-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester wurden in 2 ml Methanol gelöst, mit 20 mg Palladium/Kohle Katalysator versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Nach Filtration des Reaktionsgemisches und Eindampfen des Filtrates erhielt man 173mg [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester, MS(M+H) 271.1.

15 c1) Analog zu Beispiel 4b1, jedoch unter Verwendung von (Bromomethyl)cyclopropan anstelle von Bromessigsäure-ethylester wurde das Cyclopropylmethyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin hergestellt.

20 c2) Analog zu Beispiel 4b2, jedoch unter Verwendung des Produktes aus Beispiel 4c1 wurde das N-Cyclopropylmethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin hergestellt MS(M+H) 239.3.

d1) Analog zu Beispiel 4b1, jedoch unter Verwendung von 3-Brom-2-methylpropan anstelle von Bromessigsäure-ethylester wurde das Isobutyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin hergestellt.

25 d2) Analog zu Beispiel 4b2, jedoch unter Verwendung des Produktes aus Beispiel 4d1 wurde das N-Isobutyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin hergestellt, MS(M+H) 241.3.

30 e1) Analog zu Beispiel 4b1, jedoch unter Verwendung von Methyljodid anstelle von Bromessigsäure-ethylester wurde das Methyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin hergestellt.

- 33 -

- e2) Analog zu Beispiel 4b2, jedoch unter Verwendung des Produktes aus Beispiel 4e1 wurde das N-Methyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin hergestellt, MS(M+H) 199.3.
- 5 f1) Analog zu Beispiel 4b1, jedoch unter Verwendung von Brompentansäure-ethylester anstelle von Bromessigsäure-ethylester wurde der [(4-Nitro-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure-ethylester hergestellt.
- 10 f2) Analog zu Beispiel 4b2, jedoch unter Verwendung des Produktes aus Beispiel 4f1 wurde der [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure-ethylester hergestellt, MS(M+H) 313.2.
- 15 g1) Analog zu Beispiel 4b1, jedoch unter Verwendung von Benzylbromid anstelle von Bromessigsäure-ethylester wurde das Benzyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin hergestellt.
- g2) Analog zu Beispiel 4b2, jedoch unter Verwendung des
20 Produktes aus Beispiel 4g1 wurde das N-Benzyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin hergestellt, MS(M+H) 275.3.
- h1) Analog zu Beispiel 4b1, jedoch unter Verwendung von 2-Brompropan anstelle von Bromessigsäure-ethylester wurde das
25 Isopropyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin hergestellt.
- h2) Analog Beispiel 4b2, jedoch unter Verwendung des Produktes aus Beispiel 4h1 wurde das N-Isopropyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin hergestellt, MS(M+H) 227.3.
- 30 i1) Analog zu Beispiel 4b1, jedoch unter Verwendung von Bromethan anstelle von Bromessigsäure-ethylester wurde das Ethyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin hergestellt.

i2) Analog zu Beispiel 4b2, jedoch unter Verwendung des Produktes aus Beispiel 4i1 wurde das N-Ethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamine hergestellt, MS(M+H) 213.3.

5 **Beispiel 5** (R^1 ist Indan-2-yl)

a) Analog zu Beispiel 1 wurden aus rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

10

a1) aus 3-Aminobiphenyl das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-3-ylamid, MS(M+H) 397.3, MS(M-H) 395.5.

15 a2) aus 3-Amino-2-methoxydibenzofuran das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(2-methoxy-dibenzofuran-3-yl)-amid, MS(M+H) 441.2, MS(M-H) 439.5.

20 a3) aus 2-Amino-9-fluorenol das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-amid, MS(M+H) 423.2, MS(M-H) 421.4.

25 a4) aus 2-Amino-9-fluorenol das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9H-fluoren-2-yl)-amid, MS(M+H) 409.3, MS(M-H) 407.5.

a5) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, 30 MS(M+H) 470.4, MS(M-H) 468.5.

a6) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-

dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 442.4,
MS(M-H) 440.5.

5 a7) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-
[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid,
MS(M+H) 456.3, MS(M-H) 454.5.

10 a8) aus N-Phenyl-1,4-phenylenediamin das rac. 1-Indan-2-yl-
5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid,
MS(M+H) 412.3, MS(M-H) 410.5.

15 a9) aus 1-Amino-9-fluoren das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-
pyrrolidin-3-carbonsäure-(9H-fluoren-1-yl)-amid, MS(M+H)
409.3, MS(M-H) 407.5.

a10) aus 4-Aminobiphenyl das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-
pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-4-ylamid, MS(M+H) 397.3,
MS(M-H) 395.5.

20 a11) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-Indan-2-yl-5-
oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-
amid, MS(M+H) 438.4, MS(M-H) 436.3.

25 a12) aus 2-Naphthylamin das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-
pyrrolidin-3-carbonsäure-naphthalin-2-ylamid, MS(M+H)
371.4, MS(M-H) 369.2.

30 a13) aus N,N-Dimethyl-p-phenylenediamin das rac. 1-Indan-2-
yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-dimethylamino-phenyl)-
amid, MS(M+H) 364.3, MS(M-H) 362.1.

a14) aus [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-
ethylester (siehe Beispiel 3a22) der rac. ({4-[(1-Indan-2-

yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl)-amino]-phenyl}-phenyl-amino)-essigsäure-ethyl ester, MS(M+H) 498.3, MS(M-H) 496.5.

- 5 a15) aus N-Cyclopropylmethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (siehe Beispiel 3a23) das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 466.4, MS(M-H) 464.5.
- 10 a16) aus N-Isobutyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4d2) das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isobutyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 468.3, MS(M-H) 466.5.
- 15 a17) aus N-Methyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4e2) das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 426.3, MS(M-H) 424.5.
- 20 a18) aus [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure-ethylester (Beispiel 4f2) der rac. 5-((4-[(1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl)-amino]-phenyl)-phenyl-amino)-pentansäure-ethyl ester, MS(M+H) 540.4, MS(M-H) 538.5.
- 25 a19) aus N-Benzyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4g2) das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(benzyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 502.3, MS(M-H) 500.5.
- 30 a20) aus N-Isopropyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4h2) das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid MS(M+H) 454.4, MS(M-H) 452.5.

a21) aus N-Ethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4i2) das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 440.3, MS(M-H) 438.5.

5

b) Die für Beispiel 5a benötigte rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von Indan-2-amin anstelle von Benzylamin hergestellt.

10

Beispiel 6 (2-Naphthyl)

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac.1-Naphthalin-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

15

a1) aus 4-Phenoxyanilin das rac.1-Naphthalin-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenoxy-phenyl)amid, MS(M+H) 423.4, MS(M-H) 421.3.

20

a2) aus 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin das rac. 1-Naphthalin-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-amid, MS(M+H) 419.3.

25 a3) aus N,N-Dimethyl-p-phenylenediamin das rac. 1-Naphthalin-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-dimethylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 374.3, MS(M-H) 372.5.

30

b) Die für Beispiel 6a benötigte rac. 1-Naphthalin-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog zu Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 2-Naphthylamin anstelle von Benzylamin hergestellt.

Beispiel 7 (R¹ ist 2-Isopropyl-phenyl)

a) Analog zu Beispiel 1 wurden aus rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der
5 nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

a1) aus 4-Ethylanilin das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-ethyl-phenyl)-amid, MS (M+H) 351.3, MS (M-H) 349.5.

10

a2) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS (M+H) 444.4, MS (M-H) 442.5.

15

a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS (M+H) 458.4, MS (M-H) 456.5.

20

a4) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS (M+H) 472.2, MS (M-H) 470.5.

25

a5) aus N-Phenyl-1,4-phenylenediamin das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS (M+H) 414.3, MS (M-H) 412.5.

30

a6) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS (M+H) 440.4, MS (M-H) 438.3.

- a7) aus [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester (siehe Beispiel 3a22) der rac. [(4-([1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino)-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethyl ester, MS(M+H) 500.3, MS(M-H) 498.5.
- a8) aus N-Cyclopropylmethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (siehe Beispiel 3a23) das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 468.4, MS(M-H) 466.5
- a9) aus N-Isobutyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4d2) das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isobutyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 470.4, MS(M-H) 468.5.
- a10) aus N-Methyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4e2) das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 428.4, MS(M-H) 426.5.
- a11) aus [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure ethylester (Beispiel 4f2) der rac. 5-[(4-([1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino)-phenyl)-phenyl-amino]-pentasäure-ethyl ester, MS(M+H) 542.4, MS(M-H) 540.6.
- a12) aus N-Benzyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4g2) das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(benzyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 504.3, MS(M-H) 502.5.
- a13) aus N-Isopropyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4h2) das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-

- 40 -

carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid,
MS(M+H) 456.4, MS(M-H) 454.5.

5 a14) aus N-Ethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel
4i2) das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H)
442.4, MS(M-H) 440.5.

10 b) Die für Beispiel 7a benötigte rac. 1-(2-Isopropyl-
phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog
Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von Isopropylamin
anstelle von Benzylamin hergestellt.

Beispiel 8 (R¹ ist 2-Phenylethyl)

15

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 5-Oxo-1-phenethyl-
pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden
Amine folgende Produkte hergestellt:

20 a1) aus 4-Phenoxyanilin das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-
pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenoxy-phenyl)-amid, MS(M+H)
401.3, MS(M-H) 399.5.

25 a2) aus 2-Naphthylamin das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-
pyrrolidin-3-carbonsäure-naphthalin-2-ylamid, MS(M+H)
359.3, MS(M-H) 357.5.

30 a3) aus N,N-Dimethyl-p-phenylendiamin das rac. 5-Oxo-1-
phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-dimethylamino-
phenyl)-amid, MS(M+H) 352.3, MS(M-H) 350.5.

a4) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-

- 41 -

[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid,
MS(M+H) 458.4, MS(M-H) 456.5.

5 a5) aus 3-Aminobiphenyl das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-
pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-3-ylamid, MS(M+H) 385.2,
MS(M-H) 383.4.

10 a6) aus 2-Amino-9-fluorenon das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-
pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-amid,
MS(M+H) 411.3, MS(M-H) 409.4.

15 a7) aus 2-Amino-9-fluorenon das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-
pyrrolidin-3-carbonsäure-(9H-fluoren-2-yl)-amid, MS(M+H)
397.3, MS(M-H) 395.5.

20 a8) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das
rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-
dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 430.3,
MS(M-H) 428.5.

25 a9) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-
[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid,
MS(M+H) 444.3, MS(M-H) 442.5.

30 a10) aus N-Phenyl-1,4-phenylenediamin das rac. 5-Oxo-1-
phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-
amid, MS(M+H) 400.3, MS(M-H) 398.5.

35 a11) aus 4-Aminobiphenyl das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-
pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-4-ylamid, MS(M+) 385.4,
MS(M-H) 383.4.

a12) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 426.3, MS(M-H) 424.4.

- 5 b) Die für Beispiel 8a benötigte rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von Phenethylamin anstelle von Benzylamin hergestellt:

10 **Beispiel 9** (R^1 ist 5-Methoxy-2-methylphenyl)

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-(5-Methoxy-2-methylphenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung des nachstehenden Amins folgende Verbindungen hergestellt:

15

a1) aus 4-Ethylanilin das rac. 1-(5-Methoxy-2-methylphenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-ethylphenyl)-amid, MS(M+H) 353.3, MS(M-H) 351.5.

- 20 a2) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-(5-Methoxy-2-methylphenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 446.4, MS(M-H) 444.5.

- 25 a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-(5-Methoxy-2-methylphenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 460.4, MS(M-H) 458.5.

- 30 a4) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-(5-Methoxy-2-methylphenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 474.0, MS(M-H) 472.5.

- a5) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 416.3, MS(M-H) 414.5.
- 5 a6) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 442.6, MS(M-H) 440.3.
- 10 a7) aus [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester (siehe Beispiel 3a22) der rac. [(4-{[1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethyl ester, MS(M+H) 502.3, MS(M-H) 500.5.
- 15 a8) aus N-Cyclopropylmethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (siehe Beispiel 3a23) das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 470.4, MS(M-H) 468.5.
- 20 a9) aus N-Isobutyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4d2) das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isobutyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 472.3, MS(M-H) 470.5.
- 25 a10) aus N-Methyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4e2) das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 430.3, MS(M-H) 428.5.
- 30 a11) aus [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure-ethylester (Beispiel 4f2) der rac. 5-[(4-{[1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-

phenyl-amino]-pentansäure-ethylester, MS(M+H) 544.5, MS(M-H) 542.6.

5 a12) aus N-Benzyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4g2) das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(benzyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 506.3, MS(M-H) 504.5.

10 a13) aus N-Isopropyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4h2) das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 458.4, MS(M-H) 456.5.

15 a14) aus N-Ethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4i2) das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 444.4, MS(M-H) 442.5.

20 b) Die für Beispiel 9a benötigte rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 5-Methoxy-2-methyl-anilin anstelle von Benzylamin hergestellt.

25 **Beispiel 10** (R¹ ist 3-Nitro-phenyl)

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-(3-Nitro-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung des nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

30 a1) aus 2-Naphthylamin das rac. 1-(3-Nitro-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-naphthalin-2-ylamid, MS(M+H) 376.2, MS(M-H) 374.4.

b) Die für Beispiel 10a benötigte rac. 1-(3-Nitro-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 5-Methoxy-2-methyl-anilin anstelle von Benzylamin hergestellt.

5

Beispiel 11 (R^1 ist Morpholino-ethyl)

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

10

a1) aus 2-Aminofluoren das rac. 1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9H-fluoren-2-yl)-amid, MS(M+H) 406.4, MS(M-H) 404.5.

15

a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 467.3, MS(M-H) 446.5.

20

a3) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS (M+H) 435.5, MS (M-H) 433.3.

b) Die für Beispiel 11a benötigte rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 4-(2-Aminoethyl)-morpholin anstelle von Benzylamin hergestellt:

Beispiel 12 (R^1 ist Thien-2-yl-ethyl)

30

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das
rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-
5 amid, MS(M+H) 436.3, MS(M-H) 434.5.

a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-
carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-
10 amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 450.3, MS(M-H) 448.4.

a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-
carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-
15 phenyl}-amid, MS(M+H) 464.5, MS(M-H) 462.5.

a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 5-Oxo-1-(2-
thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-
phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 406.2, MS(M-H) 404.4.
20

a5) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 5-Oxo-1-(2-
thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-
carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 432.2, MS(M-H) 430.2.

25 b) Die für Beispiel 12a benötigte rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-
2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel
3b) jedoch unter Verwendung von 2-Thiophen-ethylamine
anstelle von Benzylamin hergestellt.

30 **Beispiel 13 (R¹ ist 2-Pyridin-2-yl-ethyl)**

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-
yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der
nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

- a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das
rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-
amid, MS(M+H) 431.3, MS(M-H) 429.5.
- a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-
carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-
amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 445.3, MS(M-H) 443.5.
- a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-
carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-
phenyl}-amid, MS(M+H) 459.3, MS(M-H) 457.5.
- a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 5-Oxo-1-(2-
pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-
phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 401.3, MS(M-H) 399.5.
- a5) aus 3-Amino-9-ethylcarbazole das rac. 5-Oxo-1-(2-
pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-
carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 427.5, MS(M-H) 425.4.
- b) Die für Beispiel 13a benötigte rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-
2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel
3b) jedoch unter Verwendung von 2-(2-Aminoethyl)-pyridin
anstelle von Benzylamin hergestellt.
- Beispiel 14 (R¹ ist p-Tolyl)**

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-
pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden
Amine folgende Produkte hergestellt:

a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 416.4,
5 MS(M-H) 414.5.

a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid,
10 MS(M+H) 430.4, MS(M-H) 428.4.

a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H)
15 444.3, MS(M-H) 442.5.

a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 386.3, MS(M-H) 384.4.
20

a5) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS (M+H) 412.1, MS (M-H) 410.3.

25 b) Die für Beispiel 14a benötigte rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von p-Toluidine anstelle von Benzylamin hergestellt.

30 **Beispiel 15** (R¹ ist m-Methoxy-phenyl)

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das
rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H)
5 432.2, MS(M-H) 430.5.

a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-
10 amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 446.4, MS(M-H) 444.5.

a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-
15 phenyl}-amid, MS(M+H) 460.3, MS(M-H) 458.5.

a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 1-(3-Methoxy-
phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-
phenyl)-amid, MS(M+H) 402.2, MS(M-H) 400.4.
20

a5) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(3-Methoxy-
phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-
carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 428.2, MS(M-H) 426.3.

25 b) Die für Beispiel 15a benötigte rac. 1-(3-Methoxy-phenyl-
5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b)
jedoch unter Verwendung von m-Anisidin anstelle von
Benzylamin hergestellt.

30 **Beispiel 16 (R¹ ist Cycloheptyl)**

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-
pyrrolidin-3-carbonsäure

unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

5 a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 422.5, MS(M-H) 420.5.

10 a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 436.6, MS(M-H) 434.0.

15 a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 450.6, MS(M-H) 448.6.

20 a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 392.4, MS(M-H) 390.5.

25 a5) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 418.5, MS(M-H) 426.3.

30 b) Die für Beispiel 16a benötigte rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von Cycloheptylamin anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 226.1, MS(M-H) 224.1.

Beispiel 17 (R¹ ist Naphthalin-1-ylmethyl)

- 51 -

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-Naphthalin-1-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

- 5 a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-Naphthalin-1-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 466.3, MS(M-H) 464.3.
- 10 a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-Naphthalin-1-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 480.4, MS(M-H) 478.5.
- 15 a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-Naphthalin-1-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 494.4, MS(M-H) 492.5.
- 20 b) Die für Beispiel 17a benötigte rac. 1-Naphthalin-1-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 1-Naphthylmethylamin anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 270.1, MS(M-H) 268.1.

25

Beispiel 18 (R¹ ist 2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)

- a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der
- 30 nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-

carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS (M+H) 446.4, MS (M-H) 444.5.

5 a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS (M+H) 460.6, MS (M-H) 458.5.

10 a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS (M+H) 475.6, MS (M-H) 472.5.

15 a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS (M+H) 416.3, MS (M-H) 414.5.

20 a5) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS (M+H) 442.6, MS (M-H) 440.3.

25 b) Die für Beispiel 18a benötigte rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 2-Hydroxy-2-phenyl-ethylamin anstelle von Benzylamin hergestellt; MS (M+H) 250.1, MS (M-H) 248.1.

Beispiel 19 (R¹ ist m-Tolyl)

30 a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 5-Oxo-1-m-tolyl-pyrrolidine-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 5-Oxo-1-m-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 416.3, MS(M-H) 414.5.

5

a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 5-Oxo-1-m-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 430, MS(M-H) 428.5.

10

a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 5-Oxo-1-m-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 444.6, MS(M-H) 442.5.

15

a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 5-Oxo-1-m-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 386.3, MS(M-H) 384.5.

20 b) Die für Beispiel 19a benötigte rac. 5-Oxo-1-m-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von *m*-Toluidin anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 220.1, MS(M-H) 218.1.

25 **Beispiel 20 (R¹ ist 2-Thienyl-methyl)**

a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 5-Oxo-1-(2-thienylmethyl)pyrrolidine-3-carbonsäure (Maybridge) unter Verwendung des nachstehenden Amins folgendes Produkt
30 hergestellt:

a1) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 5-Oxo-1-thiophen-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 418.1, MS(M-H) 416.2.

Beispiel 21 (R¹ ist 2-Furyl-methyl)

5 a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-(2-Furylmethyl)-5-oxopyrrolidin-3-carbonsäure (Maybridge) unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

10 a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-Furan-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS (M+H) 406.3, MS (M-H) 404.5.

15 a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-Furan-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS (M+H) 420.5, MS (M-H) 418.5.

20 a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-Furan-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS (M+H) 434.6, MS (M-H) 432.5.

25 a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 1-Furan-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS (M+H) 376.3, MS (M-H) 474.5.

30 a5) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-Furan-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS (M+H) 401.9, MS (M-H) 400.1.

Beispiel 22 (R¹ ist p-Chlorbenzyl)

- 55 -

a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 1-(4-Chlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-3-carbonsäure (Maybridge) unter Verwendung des nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

- 5 a1) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(4-Chlorbenzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 446.1, MS(M-H) 444.1.

Beispiel 23 (R^1 ist p-Dimethylamino-phenyl)

10

a) Analog Beispiel 1 kann rac. 1-(4-Dimethylamino-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung geeigneter Amine in Produkte der Formel I übergeführt werden.

- 15 b) Die für Beispiel 23a benötigte rac. 1-(4-Dimethylamino-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von N,N-Dimethyl-p-phenylendiamin anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 249.1, MS(M-H) 247.1.

20

Beispiel 24 (R^1 ist 2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)

- a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 5-Oxo-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung des
25 nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

- a1) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 5-Oxo-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 451.2, MS(M-H) 449.3.
30

- b) Die für Beispiel 24a benötigte rac. 5-Oxo-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 1-(2-

Aminoethyl)-pyrrolidin anstelle von Benzylamin hergestellt;
MS(M+H) 227.1, MS(M-H) 225.1.

Beispiel 25 (R¹ ist p-Nitro-phenyl)

5

a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 1-(4-Nitro-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung des nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

10 a1) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-(4-Nitro-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 475.3, MS(M-H) 473.5.

15 b) Die für Beispiel 25a benötigte rac.1-(4-Nitro-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 4-Nitroanilin anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 251.1, MS(M-H) 249.1.

20 **Beispiel 26** (R¹ ist N-Ethyl-carbazol-3-yl)

a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 1-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung des nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

25

a1) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 515.3, MS(M-H) 513.1.

30 b) Die für Beispiel 26a benötigte rac. 1-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 3-Amino-9-ethylcarbazol anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 323.2, MS(M-H) 321.2.

Beispiel 27 (R^1 ist 1-Methyl- pyrrolidin-2-yl-ethyl)

5 a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 1-[2-(1-Methyl-
pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure
unter Verwendung des nachstehenden Amins folgendes Produkt
hergestellt:

10 a1) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-[2-(1-Methyl-
pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-
ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 433.4, MS(M-H) 431.3.

15 b) Die für Beispiel 27a benötigte rac. 1-[2-(1-Methyl-
pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure
wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 2-(2-
Aminoethyl)-1-methylpyrrolidin anstelle von Benzylamin
hergestellt; MS(M+H) 241.2, MS(M-H) 239.1.

Beispiel 28 (R^1 ist 4-Isopropyl-phenyl)

20

a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 1-(4-Isopropyl-phenyl)-
5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung des
nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

25 a1) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(4-Isopropyl-
phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-
carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 440.4, MS(M-H) 438.3.

30 b) Die für Beispiel 28a benötigte rac. 1-(4-Isopropyl-
phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog
Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 4-Isopropylanilin
anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 248.1, MS(M-H)
246.1.

Beispiel 29 (R¹ ist 3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)

a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac.1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure
5 unter Verwendung des nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

al) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 534.4.
10

b) Die für Beispiel 29a benötigte rac. 1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 3,5-Bis-(trifluoromethyl)-anilin anstelle von Benzylamin
15 hergestellt.

Beispiel 30 (R¹ ist 3-Fluor-phenyl)

20 a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 1-(3-Fluoro-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung des nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

al) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(3-Fluor-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 416.1, MS(M-H) 414.2.
25

b) Die für Beispiel 30a benötigte rac. 1-(3-Fluor-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 3-Fluoranilin anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 224.2, MS(M-H) 222.1.
30

Beispiel 31 (R¹ ist 2-Chlor-benzyl)

a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 1-(2-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung des nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

5 a1) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(2-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 446.2, MS(M-H) 444.2.

10 b) Die für Beispiel 31a benötigte rac. 1-(2-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 2-Chlor-benzylamin anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 254.1, MS(M-H) 252.1.

Beispiel 32 (Enantiomerenreine Verbindungen)

15

Das gemäss Beispiel 4a18) hergestellte rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-butylamino-phenyl)-amid wurde mittels HPLC auf einer LichroCART (R,R) Whelk-01 Säule mit einem Lösungsmittel-Gradienten (n-Hexan+0.5% Essigsäure/Isopropanol+0.5% Essigsäure) in die beiden Enantiomeren

(a) (R)-1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-butylamino-phenyl)-amid und

25 (b) (S)-1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-butylamino-phenyl)-amid
aufgetrennt.

Beispiel 33 (Enantiomerenreine Verbindungen)

30 Analog zu Beispiel 32 können die nachstehenden racemischen Verbindungen in die entsprechenden Enantiomeren aufgetrennt werden:

- rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 5 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-diethylamino-phenyl)-amid;
- rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(4-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 10 rac. 5-Oxo-1-thiophen-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-Furan-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 15 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid,
- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-isopropyl-amino)-phenyl]-amid;
- 20 rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. [(4-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-
- 25 ethylester;
- rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-butylamino-phenyl)-amid;
- 30 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-propylamino-phenyl)-amid;
- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;

rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-phenyl}-amid;

5 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;

rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;

rac. 1-(2-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;

10 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;

rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;

15 rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;

rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;

20 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;

rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;

25 rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;

rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;

30 rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;

rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;

- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(4-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 5 rac. 1-(3-Fluor-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid;
- rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- 10 rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
- 15 rac. 1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- 20 rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;
- 25 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-4-ylamid;
- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- 30 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid;

rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;

5 rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;

rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-isopropyl-phenyl)-amid;

10 rac. 5-Oxo-1-m-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;

das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;

15 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;

rac. [(4-{[1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethyl ester;

20 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid; und

rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid.

25 Beispiel 34 (R¹ ist 2,5-Dimethylphenyl)

a) Zu einer Lösung von 50 mg rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-amino-phenyl)-amid in 0.5 ml Methylenchloride wurden 29 µl Hünigsbase und 1
30 Equivalent des nachstehenden Säurechlorids zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, eingedampft und der Rückstand mit Essigester-Ethanol (8:2) an Kieselgel chromatographiert. Die eingedampften Produktfraktionen ergaben so jeweils ca 30 mg

Produkt. Mit diesem Verfahren wurden folgende Verbindungen hergestellt:

5 a1) mit Acetylchlorid das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-acetylamino-phenyl)-amid, MS (M+H) 366.3, MS (M-H) 364.4.

10 a2) mit Isovalerylchlorid das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(3-methyl-butyrylamino)-phenyl]-amid, MS (M+H) 408.3, MS (M-H) 406.4.

15 a3) mit Cyclopropylcarbonylchlorid das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropancarboxyl-amino)-phenyl]-amid, MS (M+H) 392.3, MS (M-H) 390.4.

20 a4) mit Benzoylchlorid das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-benzoylamino-phenyl)-amid, MS (M+H) 428.3, MS (M-H) 426.4.

25 a5) mit Phenylessigsäurechlorid das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylacetylamino-phenyl)-amid, MS (M+H) 442.4, MS (M-H) 440.5.

a6) mit 2-Methoxybenzoylchlorid das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(2-methoxybenzoylamino)-phenyl]-amid, MS (M+H) 458.2, MS (M-H) 456.5.

30 a7) mit Piperonyloylchlorid das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(benzo[1,3]dioxole-5-carbonyl)-amino]-phenyl}-amid, MS (M+H) 472.3, MS (M-H) 470.5.

a8) mit Pivaloylchlorid das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenyl]-amid, MS (M+H) 408.3, MS (M-H) 406.4.

5

a9) mit 4-Methoxybenzoylchlorid das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4-methoxy-benzoylamino)-phenyl]-amid, MS (M+H) 458.2, MS (M-H) 456.4.

10 a10) mit 3-Fluorobenzoylchlorid das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(3-fluorobenzoylamino)-phenyl]-amid, MS (M+H) 446.3, MS (M-H) 444.4.

15 a11) mit 2-Furoylchlorid das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(furan-2-carbonyl)-amino]-phenyl}-amid, MS (M+H) 418.4, MS (M-H) 416.4.

20 b) Das in Beispiel 34a) benötigte rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-amino-phenyl)-amid wurde wie folgt hergestellt:

b1) Zu einer Lösung von 2 g 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-
25 1-pyrrolidin-3-carbonsäure (Beispiel 4b) in 28ml Methylenchlorid gab man nacheinander 1.18 g p-Nitroanilin, 1.95 g N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDC HCl), 2.22 ml Hünigsbase und 1.04 g 4-(N,N-Dimethylamino)-pyridin. Das Reaktionsgemisch wurde 3
30 Stunden bei 40°C gerührt, dann in Essigester aufgenommen und mit Wasser neutral gewaschen. Die organische Phase wurde eingedampft und man erhielt so 2.5 g rac 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-nitro-phenyl)-amid, MS (M+H) 354.1, MS (M-H) 352.3.

b2) Die nach Beispiel 34b1) erhaltenen 2.5 g rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-nitro-phenyl)-amid wurden in 70 ml Methanol und 70 ml
5 Methylenchlorid gelöst, mit 0.5 g Palladium/Kohle Katalysator versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur hydriert. Nach Filtration des Reaktionsgemisches und Eindampfen des Filtrates erhielt man 2.3 g rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-amino-
10 phenyl)-amid, MS (M+H) 324.3, MS (M-H) 322.4.

Beispiel 35 (Enantiomerenreine Verbindungen)

15 Analog zu Beispiel 32 können die nachstehenden racemischen Verbindungen in die entsprechenden Enantiomeren aufgetrennt werden:

rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
20 carbonsäure-(4-acetylamino-phenyl)-amid;

rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(3-methyl-butyrylamino)-phenyl]-amid;

25 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(cyclopropanecarbonyl-amino)-phenyl]-amid;

rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-(4-benzoylamino-phenyl)-amid;

30 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-(4-phenylacetylamino-phenyl)-amid;

rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
35 carbonsäure-[4-(2-methoxy-benzoylamino)-phenyl]-amid;

rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(benzo[1,3]dioxole-5-carbonyl)-amino]-phenyl}-amid;

5

rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenyl]-amid;

10

rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4-methoxy-benzoylamino)-phenyl]-amid;

rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(3-fluoro-benzoylamino)-phenyl]-amid;

15

rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(furan-2-carbonyl)-amino]-phenyl}-amid;

rac. 1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;

20

rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid; und

rac. 1-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid.

25

Beispiel 36 (R^1 ist 2,4-Dimethoxyphenyl)

a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 1-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung von
 5 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid hergestellt; MS (M+H) 472.4, MS (M-H) 470.2.

b) Die für Beispiel 36a benötigte 1-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-
 10 5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 2,4-Dimethoxybenzylamin hergestellt; MS (M+H) 280.1, MS (M-H) 278.1.

15 Beispiel A

Eine Verbindung der Formel I kann man in an sich bekannter Weise als Wirkstoff zur Herstellung von Tabletten der folgenden Zusammensetzung verwenden:

20

Pro Tablette

Wirkstoff	200 mg
Mikrokristalline Cellulose	155 mg
Maisstärke	25 mg
25 Talk	25 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	<u>20 mg</u>
	425 mg

Beispiel B

30

Eine Verbindung der Formel I kann man in an sich bekannter Weise als Wirkstoff zur Herstellung von Kapseln folgender Zusammensetzung verwenden:

- 69 -

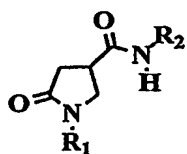
Pro Tablette

	Wirkstoff	100 mg
	Maisstärke	20 mg
	Milchzucker	95 mg
5	Talk	4.5 mg
	Magnesiumstearat	<u>0.5 mg</u>
		220.0 mg

Patentansprüche

1. Pyrrolidoncarboxamide der Formel

5



I

worin

10 R^1 Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Heterocyclyl, Heterocyclylalkyl oder Cycloalkyl; und R^2 Aryl, Aralkyl, Alkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Heteroaralkyl oder Heterocyclylalkyl bedeuten;

15 pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze von basischen Verbindungen der Formel I, pharmazeutisch verwendbare Salze von sauren Verbindungen der Formel I mit Basen, pharmazeutisch verwendbare Ester von Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen der Formel I sowie Hydrate oder Solvate davon.

20

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin R^1 Aryl, Heteroarylalkyl, Heterocyclylalkyl oder Cycloalkyl bedeutet.

25 3. Verbindungen gemäss Anspruch 1 oder 2, worin R^2 Aryl, Heteroaryl oder Aralkyl bedeutet.

4. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R^1 Phenyl, 4-Tolyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Isopropylphenyl, 30 3-Methoxyphenyl, 2-Methyl-5-methoxyphenyl, Benzyl, 2-

Phenylethyl, 2-(2-Pyridyl)ethyl, 2-(2-Thienyl)ethyl, 2-Indanyl oder 2-Morpholinoethyl bedeutet.

5. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, worin
 5 R¹ Cycloheptyl, 2-Hydroxy-2-phenylethyl, 2-Thienylmethyl, 2-Furanylmethyl, 4-Chlorbenzyl, 3-Fluorphenyl, 2-Chlorbenzyl oder 2,4-Dimethoxybenzyl bedeutet.

6. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, worin
 10 R² 4-Tolyl, 4-Ethylphenyl, 4-Isopropylphenyl, 4-n-Propylphenyl, 4-n-Butylphenyl, 4-Phenylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 4-Dimethylaminophenyl, 4-Diethylaminophenyl, 4-Phenylaminophenyl, 4-[N-Ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino]phenyl, 4-(N-Ethyl-N-
 15 isopropylamino)phenyl, 4-N-(4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl)aminophenyl, 4-[N-Ethyl-N-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)amino]phenyl, 4-[N-Methyl-N-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)amino]phenyl, 4-Ethoxycarbonylphenyl, 4-Acetylphenyl, 2-Naphthyl, 9H-Fluoren-2-yl, 9-Oxo-9H-
 20 fluoren-2-yl, 3-Hydroxybenzofuran-2-yl, 9-Ethylcarbazol-3-yl oder 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl bedeutet.

7. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, worin
 R² 4-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-phenyl-amino)-phenyl, 4-(N-
 25 Ethyl-N-phenyl-amino)-phenyl, 4-(N-Methyl-N-phenyl-amino)-phenyl, 4-(N-Cyclopropylmethyl-N-phenyl-amino)-phenyl, 4-(N-Isobutyl-N-phenyl-amino)-phenyl, 4-(2-Methoxybenzoylamino)-phenyl, 4-(2,2-Dimethyl-propionylamino)-phenyl, 4-(3-Methyl-butyrylamino)-phenyl, 4-
 30 (Cyclopropancarboxyl-amino)-phenyl, 4-(3-Fluorobenzoylamino)-phenyl oder 4-[(Furan-2-carboxyl)-amino]-phenyl bedeutet

8. rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 5 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-diethylamino-phenyl)-amid;
 rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 1-(4-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 10 rac. 5-Oxo-1-thiophen-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 1-Furan-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 15 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid,
 rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-isopropyl-amino)-phenyl]-amid;
- 20 rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. [(4-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester;
- 25 rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-butyl-phenyl)-amid;
- 30 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-propyl-phenyl)-amid;
 rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;

- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-phenyl}-amid;
- 5 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 10 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
- 15 rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
- 20 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;
- 25 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- 30 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;

- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(4-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 5 rac. 1-(3-Fluor-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-
ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid;
- rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-
10 dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-
15 amid;
- rac. 1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-
carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-
dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- 20 rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-
9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-
phenyl}-amid;
- 25 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-biphenyl-4-ylamid;
- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-
amid;
- 30 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
(4-phenylamino-phenyl)-amid;

- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
- rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
5 {4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-isopropyl-phenyl)-amid;
- rac. 5-Oxo-1-m-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
10
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
15 {4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;
- rac. [(4-{[1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethyl ester;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
20 [4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid; und
- rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid.
- 25 9. rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(2-methoxy-benzoylamino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(2,2-Dimethyl-propionylamino)phenyl]-amid;
- rac. 1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
30
- rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid; und
- rac. 1-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid.

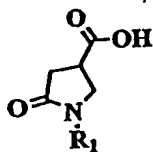
10. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe.

5 11. Arzneimittel, bestehend aus einer galenischen Darreichungsform, enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 9.

10 12. Verwendung von Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Vorbeugung oder Behandlung von Arthritis, Diabetes und speziell von Essstörungen und Obesitas bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel.

15 13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Pyrrolidoncarbonsäure der Formel

20



III

25 worin R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt, oder ein reaktionsfähiges Derivat davon, mit einem Amin der Formel

30



IV

worin R^2 die eingangs erwähnte Bedeutung besitzt, oder einem reaktionsfähigen Derivat davon, umgesetzt und erwünschtenfalls ein allfällig erhaltenes
 5 Stereoisomerengemisch auftrennt.

14. Eine Verbindung der in Anspruch 13 definierten Formel IV, ausgewählt aus:

- 10 [(4-Nitro-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester;
 [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester;
 Cyclopropylmethyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin;
 N-Cyclopropylmethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin;
 Isobutyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin;
 15 N-Isobutyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin;
 [(4-Nitro-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure-ethylester;
 [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure-ethylester;
 Benzyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin; und
 N-Benzyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin.

20

15. Eine Verbindung der in Anspruch 13 definierten Formel III, ausgewählt aus:

- rac 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure;
 rac. 1-Naphthalin-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure;
 25 rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure;
 rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure;
 rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure;
 30 rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure;
 rac. 5-Oxo-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure; .

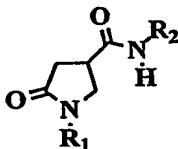
- 78 -

rac. 1-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-5-oxo-
pyrrolidin-3-carbonsäure; und
rac. 1-(3-Fluor-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure.

Zusammenfassung

Pyrrolidoncarboxamide der Formel

5



I

worin

- 10 R¹ Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Heterocyclyl, Heterocyclylalkyl oder Cycloalkyl; und
 R² Aryl, Aralkyl, Alkyl, Cycloalkyl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Heteroaralkyl oder Heterocyclylalkyl
 bedeuten;

- 15 pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze von basischen Verbindungen der Formel I, pharmazeutisch verwendbare Salze von sauren Verbindungen der Formel I mit Basen, pharmazeutisch verwendbare Ester von Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen der Formel I sowie
 20 Hydrate oder Solvate davon, hemmen die Interaktion des Neuropeptids Y (NPY) mit einem der Neuropeptid-Rezeptor-Subtypen (NPY-Y5) und eignen sich insbesondere für die Vorbeugung und Behandlung von Arthritis, Diabetes und speziell von Essstörungen und Obesitas.

25

Sie können nach an sich bekannten Methoden hergestellt und in galenische Darreichungsformen gebracht werden.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.